

Aus dem Pathologischen Institut  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Professor Dr. V. Becker

---

Mineralpathologie der Leber:  
Eisen, Kupfer und Zink  
in der morphologisch intakten und  
cirrhotischen Leber

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Friedrich Spitzer  
aus Nürnberg





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548420\\_0022](https://archive.org/details/IA41548420_0022)



Aus dem Pathologischen Institut  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Professor Dr. V. Becker

---

**Mineralpathologie der Leber:  
Eisen, Kupfer und Zink  
in der morphologisch intakten und  
cirrhotischen Leber**



**Inaugural - Dissertation**  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
**Friedrich Spitzer**  
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Brandt

Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1977

## INHALTSVERZEICHNIS

|    |      |                                                          |
|----|------|----------------------------------------------------------|
| 1  | I.   | Einleitung                                               |
| 1  | II.  | Material und Methoden                                    |
| 3  | III. | Ergebnisse und Diskussionen                              |
| 9  |      | Eisengehalt in nicht cirrhotischen Lebern.               |
| 11 |      | Eisengehalt in cirrhotisch umgebauten Lebern.            |
| 12 |      | Lebercirrhose bei erworbener Eisenspeicherungs-cirrhose. |
| 13 |      | Idiopathische Hämochromatose.                            |
| 15 |      | Kupfergehalt in nicht cirrhotischen Lebern.              |
| 16 |      | Kupfergehalt in cirrhotisch umgebauten Lebern.           |
| 17 |      | Lebercirrhose mit excessiver Kupferspeicherung.          |
| 18 |      | Kupferspeicherkrankheit.                                 |
| 19 |      | Zinkgehalt in nicht cirrhotisch umgebauten Lebern.       |
| 20 |      | Zinkgehalt in cirrhotisch umgebauten Lebern.             |
| 22 | IV.  | Schlußfolgerung.                                         |
| 27 | V.   | Zusammenfassung.                                         |
| 29 | VI.  | Literatur.                                               |
| 33 | VII. | Lebenslauf                                               |



## I. Einleitung

Das zentrale Stoffwechselorgan, die Leber, hat neben den kinetischen Stoffwechselfunktionen auch die Funktion eines Mineralspeichers, insbesondere für die Spurenelemente. Mineralanalysen an menschlichem Lebergewebe haben erhebliche Varianzen der "Normalwerte" erbracht (Dokumenta GEIGY 1975, WIDDOWSON und DICKERSON 1964). Dies läßt die Vermutung zu, daß der Spurenelementgehalt der Leber wesentlich von individuellen Gegebenheiten abhängt. Die Varianz der Mineralkonzentrationen, insbesondere der Spurenelemente, nimmt erheblich zu, wenn die Leber einen cirrhotischen Organumbau aufweist ( BUTT et al 1958). Hierdurch wird die mineralanalytische Differentialdiagnose zwischen athrozytotischen Lebercirrhosen bei Morbus Wilson oder Hämochromatose und bei symptomatischen Elementspeicherungen in Fällen von hepatitischer oder alkoholischer Lebercirrhose erschwert, in präsymptomatischen Phasen der genannten Speicherkrankheiten kann sie unmöglich werden.

Als Beitrag zur Differentialdiagnose der Lebercirrhosen werden im folgenden der Eisen-, Kupfer- und Zinkgehalt morphologisch intakter Leber und cirrhotischer Leber miteinander verglichen, mit dem Mineralgehalt anderer Organe in Beziehung gesetzt und typischen, klinisch gesicherten Fällen von Mineralspeicherung gegenübergestellt.

## II. Material und Methoden

Das Material setzt sich wie folgt zusammen:

- a) Aus dem Obduktionsgut wurden ohne Selektion 20 Fälle

mit zu Lebzeiten intakten Serumelektrolyten und 22 Fällen mit zu Lebzeiten gestörten Serumelektrolyten (zumeist Hypokaliämie) untersucht. Neben den Leber-Mineralwerten wurde hier rechts und links-ventrikuläre Herzmuskulatur, Skelettmuskulatur sowie Mark und Rinde des frontalen Großhirns untersucht.

- b) Mineralanalysen wurden am Obduktionsmaterial an Lebercirrhosen und nicht cirrhotisch umgebauten Lebern durchgeführt, um die Verteilung der Mineralien bei verschiedenen Diagnosegruppen zu überprüfen (Tabelle 1).

|                           | Kupfer | Zink | Eisen | Alter |
|---------------------------|--------|------|-------|-------|
| Nicht zirrhotische Lebern | 141    | 91   | 86    | 18-87 |
| Leberzirrhosen            | 58     | 49   | 27    | 21-82 |

Tabelle 1: Kupfer-, Zink- und Eisengehalt der Leber, Untersuchungen an Material aus dem Obduktionsgut.

- c) Ausgesuchte Fälle von Morbus Wilson, Hämochromatose und erworbene Eisenspeicherung sind in dem Ergebnisteil kasuistisch mitgeteilt.

Die Mineralwerte wurden im Leberfeuchtgewicht und nach Trocknung der Leber bei 120 ° Celsius bis zur Gewichtskonstanz auch im Trockengewicht gemessen. Aus jeder Leber wurden mindestens 2 Gewebsproben aus

benachbarten Arealen entnommen, um Verfälschungen durch unterschiedliche lokale Elementverteilungen zu vermeiden.

Ca. 200 mg Lebergewebe wurde getrocknet, das verbleibende Trockengewebe im offenen Teflonbecher unter Zugabe von rauchender Schwefelsäure und konzentrierter Perchlorsäure auf dem Sandbad bei ca. 150° verascht. Die Asche wurde zur Vermeidung unspezifischer Absorptionen in einer 0,5 %igen Lanthan-chloridlösung aufgelöst.

Die Vermessung dieser wässrigen Lösungen erfolgte gegen Eichlösungen der Firma MERCK (MERCK-TITRISOL für die Atomabsorptions-Spektroskopie) am Atom-Absorptions-Spektrophotometer BECKMANN 495 durchgeführt. Es wurden die Elemente Kupfer, Zink und Eisen im optimalen Wellenlängenbereich an ein Element Hohlkathodenlampen gemessen.

## Ergebnisse

Die Eisen-, Kupfer- und Zinkkonzentrationen in 20 Lebern bei normalem Serumionogramm zu Lebzeiten und 22 Lebern mit gestörtem Ionogramm zu Lebzeiten zeigen nur geringe Unterschiede der Mittelwerte (Tabelle 2), allerdings schwanken die Maximal- und Minimalwerte in beiden Kollektiven erheblich. (Tabelle 3).

Im Vergleich mit anderen Untersuchungen liegen die Maximalwerte der Eisenkonzentrationen in den beiden Kollektiven außergewöhnlich hoch. Elimiert man diese

| I<br>20 Lebern mit normalem<br>Serumionogramm zu Lebzeiten | II<br>22 Lebern mit gestörtem<br>Serumionogramm zu Lebzeiten |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Eisen 124,6 $\pm$ 77,8 mg/kg TR                            | 105,8 $\pm$ 108,6 mg/kg TR                                   |
| Kupfer 2,2 $\pm$ 1,3 mg/kg TR                              | 2,1 $\pm$ 1,1 mg/kg TR                                       |
| Zink 28,9 $\pm$ 19,5 mg/kg TR                              | 21,7 $\pm$ 12,7 mg/kg TR                                     |

TR = Trockengewebe

Tab. 2: Mineralgehalt der Leber in morphologisch intakten Lebern bei einem Kollektiv mit Serumelektrolytwerten im Normbereich (I) und einem Kollektiv mit Abweichungen im Serumionogramm (II).

| Fe         | Cu            | Zn                |                                 |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------------|
| a 67 - 889 | 4,9           | 70,3              | mg/kg<br>Frisch-<br>gewicht     |
| 15 - 999   | 4,7           | 52,9              |                                 |
| b 28 - 162 | 5,2           | 74,0 <sup>c</sup> |                                 |
| d 188.3 ±  | 15 4.5 ± 0,59 | 27.6 ± 1.4        | mg/100 g<br>Trocken-<br>gewicht |
| a' 124.6 ± | 78 2.2 ± 1.3  | 28.9 ± 2.0        |                                 |

a = eigene Werte (oberer Wert mit, unterer Wert ohne Serum-Elektrolytstörungen, siehe Tabelle 2,3).

b = Documenta Geigy 1967.

c = VALLEE et al., 1957.

d = BUTT et al., 1958

a' = eigene Werte.

Tab. 3: Spurenelementgehalt der Leber



Abb. 1 : Postmortale Elementkonzentrationen im Trockengewebe in verschiedenen Organen bei 20 Fällen ohne klinisch auffällige Abweichungen der Serum-Elektrolyt-Konzentrationen. Mittelwert und Standardabweichung.

| Fe                 |         | HERZ RE | HERZ LI | SKELET  | LEBER  | MARK   | RINDE |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|-------|
| mit<br>Störung     | HERZ RE |         | *       |         |        |        |       |
|                    | HERZ LI | 0,4808  |         |         |        |        |       |
|                    | SKELET  | 0,0219  | 0,1255  |         |        |        | *     |
|                    | LEBER   | 0,0045  | 0,0143  | 0,8504  |        |        |       |
|                    | MARK    | 0,2633  | 0,0885  | 0,3214  | 0,0468 |        | *     |
|                    | RINDE   | 0,0380  | 0,1045  | 0,5202  | 0,2404 | 0,7827 |       |
| ohne<br>Elektrolyt | HERZ RE |         | *       |         | *      | *      | *     |
|                    | HERZ LI | 0,7020  |         | *       |        |        |       |
|                    | SKELET  | -0,5493 | -0,4743 |         |        |        |       |
|                    | LEBER   | 0,5425  | 0,2915  | 0,0152  |        | *      | *     |
|                    | MARK    | 0,5489  | 0,4426  | -0,0249 | 0,7228 |        |       |
|                    | RINDE   | 0,7154  | 0,3140  | -0,3003 | 0,2492 | 0,3586 |       |

A

| Cu                 |         | HERZ RE | HERZ LI | SKELET  | LEBER   | MARK   | RINDE |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|
| mit<br>Störung     | HERZ RE |         | *       |         |         |        | *     |
|                    | HERZ LI | 0,8146  |         |         |         |        |       |
|                    | SKELET  | 0,4108  | 0,2896  |         |         |        |       |
|                    | LEBER   | 0,2065  | 0,1779  | -0,0995 |         |        |       |
|                    | MARK    | 0,3874  | 0,2405  | 0,0460  | 0,2740  |        | *     |
|                    | RINDE   | 0,5385  | 0,4222  | -0,1195 | 0,1451  | 0,6941 |       |
| ohne<br>Elektrolyt | HERZ RE |         | *       |         |         | *      | *     |
|                    | HERZ LI | 0,7814  |         | *       | *       | *      | *     |
|                    | SKELET  | 0,3562  | 0,4578  |         |         |        |       |
|                    | LEBER   | -0,2972 | -0,4750 | 0,1622  |         | *      |       |
|                    | MARK    | 0,6503  | 0,6386  | 0,1394  | -0,4854 |        | *     |
|                    | RINDE   | 0,5831  | 0,6804  | 0,4182  | 0,1756  | 0,7038 |       |

B

| Zn                 |         | HERZ RE | HERZ LI | SKELET  | LEBER   | MARK   | RINDE |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|
| mit<br>Störung     | HERZ RE |         | *       |         |         |        |       |
|                    | HERZ LI | 0,7583  |         | *       |         |        |       |
|                    | SKELET  | 0,3811  | 0,6554  |         |         |        |       |
|                    | LEBER   | -0,1985 | 0,1176  | 0,0777  |         |        |       |
|                    | MARK    | 0,0692  | 0,3601  | 0,0943  | 0,1914  |        | *     |
|                    | RINDE   | 0,0711  | 0,3946  | 0,0419  | -0,1057 | 0,5179 |       |
| ohne<br>Elektrolyt | HERZ RE |         | *       |         |         |        |       |
|                    | HERZ LI | 0,7498  |         | *       |         |        |       |
|                    | SKELET  | 0,0845  | 0,0740  |         |         |        |       |
|                    | LEBER   | -0,1017 | -0,0620 | -0,0632 |         |        |       |
|                    | MARK    | 0,0397  | 0,0683  | -0,0815 | 0,0002  |        | *     |
|                    | RINDE   | 0,4158  | 0,2903  | -0,2962 | -0,1309 | 0,4494 |       |

C

Abb. 2 : Korrelationen der Elementkonzentrationen im Trockengewebe in rechts- und linksventrikulärer Herzmuskulatur, Skelettmuskulatur, Leber, Großhirnmark und Großhirnrinde ( Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 1\% = **$  ;  $\alpha < 5\% = *$  ). Vergleich eines Kollektivs ohne Serum-elektrolytstörungen zu Lebzeiten und mit Störungen.

"Ausreißerwerte", so ergibt sich eine wesentlich bessere Übereinstimmung. Im übrigen liegen die Mittelwerte aber im Bereich der vergleichbaren Mitteilungen aus der Literatur (Tabelle 3).

Vergleicht man die Varianz der Konzentrationen von Eisen, Kupfer und Zink in der Leber mit derjenigen in anderen Organen (Abb. 1), so zeigt sich, daß die Leber in der Schwankungsbreite der Mineralkonzentrationen ein Unikum darstellt. Weder Gehirn noch Herz- und Skelettmuskulatur zeigen bei Eisen und Kupfer in den genannten Organen vergleichbare Streuungen der Messwerte. Lediglich der Zinkgehalt der Skelettmuskulatur weist eine ähnliche hohe individuelle Schwankungsbreite auf, wie der Zinkgehalt im Lebergewebe.

Die Korrelationen der Mineralkonzentrationen in den verschiedenen Organen sind in der Abbildung 2 a bis 2 c dargestellt. Als konstanter Befund zeigt sich eine Korrelation zwischen rechtem und linken Herzventrikel für alle untersuchten Elemente. Dagegen sind keine Korrelationen zwischen Herzmuskulatur und Skelettmuskulatur nachweisbar. Die teilweise hochsignifikanten Korrelationen (z.B. Herz rechts- und linksventrikulär mit Mark und Rinde des Gehirns bei

Kupfer; Abb. 2 b) können nicht verallgemeinert werden. Bei Elektrolytstörungen zu Lebzeiten ist die statistisch gesicherte Korrelation in dem Kollektiv nicht mehr nachweisbar! Dies bedeutet, daß die lokalen Organkonzentrationen an Eisen, Kupfer und Zink weniger durch allgemeine Regulationen, als vielmehr durch lokale Gegebenheiten beeinflusst werden.

Ergebnisse und Diskussion bei Eisen, Kupfer und Zink.

#### A Eisen

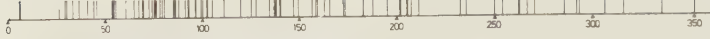
##### A.1.: Eisengehalt in nicht zirrhotischen Lebern.

Der Eisengehalt morphologisch intakter Lebern schwankt erheblich. Die Analysenwerte liegen zwischen 6 und 350 mg Eisen/100 g Trockengewicht. 90 % der Proben entfallen auf den Bereich zwischen 30 und 300 mg Eisen/100 g Trockengewicht (Abb. 3).

Korrelationen zu bestimmten Grundkrankheiten (Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen, Tab. 4 und 5) lassen sich nicht nachweisen.

Angaben über den Eisengehalt der morphologisch intakten Leber variieren erheblich. Abhängig von Besonderheiten des Untersuchungskollektivs und vor allem des methodischen Vorgehens bestehen unterschiedliche Aussagen. VOLINI et al (1968) errechnete mit Hilfe der Atomabsorptionsspektralphotometrie einen Mittelwert von 124 mg Eisen/100 g

Fe: MORPHOLOGISCH INTAKTE LEBER (n=86)



Fe: LEBERZIRRHOSE (n=27)



A

Cu: MORPHOLOGISCH INTAKTE LEBER (n=141)



Cu: LEBERZIRRHOSE (n=58)



B

Zn: MORPHOLOGISCH INTAKTE LEBER (n=91)



Zn: LEBERZIRRHOSE (n=49)



C

Abb. 3 : Verteilung der Analysenwerte für Eisen ( a ), Kupfer ( b ) und Zink ( c ) bei morphologisch intakter Leber und Lebercirrhosen.

Trockengewicht und bestätigt die vorgelegten eigenen Meßwerte. VALLEE et al. (1957) erhielt am Emissionsspektrophotometer dagegen nur 93,4 mg Eisen/100 g Trockengewebe als durchschnittliche Konzentration.

#### A.2.: Eisengehalt zirrhotisch umgebauter Lebern.

Bei der Leberzirrhose ist die durchschnittliche Eisen-Konzentration mit 62 mg Eisen/100 g Trockengewebe erniedrigt. Die einzelnen Meßwerte liegen zwar im Verteilungsbereich der nicht zirrhotischen Lebern, es stellt sich aber im Verteilungsmuster eine Linksverschiebung zu niedrigen Konzentrationen dar (Abb. 3).

Die Literaturangaben über den Eisengehalt zirrhotischer Lebern sind noch divergenter als die der nicht zirrhotischen Leber. Übereinstimmende Beobachtungen über Konzentrationsverlust werden von LUNDEGAARD und BERGSTRAND (1940), BUTT et al. (1958), VALLEE et al. (1959) sowie von VOLINI et al. (1968) mitgeteilt.

Im Gegensatz dazu sprechen MURRAY und STEIN (1966) von einem erhöhten Eisengehalt in der zirrhotischen Leber.

MAC DONALD et al. (1960) gehen sogar soweit, den Eisenspiegel der zirrhotischen Leber mit den Eisen-Depots einer primären idiopathischen Hämochromatose zu vergleichen. In diesem Sinne interpretieren auch

GRACE und POWELL (1974) ihre Befunde. Sie fanden in jeder dritten untersuchten Leber erhöhte Eisenkonzentrationen und halten daher die Leberzirrhose für die Ursache einer progredienten Eisenspeicherung bis zum Vollbild der Hämochromatose. Als mögliche Kofaktoren werden erhöhte Eisenaufnahme, Alkoholabusus und Pankreasinsuffizienz genannt. Dem erhöhten Eisengehalt bei alkoholgeschädigter Leber entspricht die histologisch häufig sichtbare Sternzellsiderose und Epithelsiderose.

A. 3.: Leberzirrhose bei erworbener Eisenspeicherungs-  
zirrhose.

Kasuistik: Ein 32-jähriger Patient wurde über 12 Jahre hinweg wegen einer hochgradigen Anämie und Hyperbilirubinämie immer wieder stationär behandelt. Wegen der hochgradigen "aplastischen" Anämie mußten massenhaft Bluttransfusionen gegeben werden. Eine Splenektomie war zwei Jahre vor dem Tode durchgeführt worden. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Diagnose einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie Typ 2 (HARTWICH et al. 1977) diagnostiziert. Der Patient verstarb im hämorrhagischen Schock bei einer massiven gastrointestinalen Blutung (SN 346/76).

Autopsisch wurde ein beginnender zirrhotischer Umbau der Leber mit einer massiven Epithelsiderose ge-

funden. Auch in anderen parenchymatösen Organen wurde eine Eisenspeicherung histologisch und mineralanalytisch nachgewiesen. Die quantitative Leber-Eisen-Untersuchung erbrachte eine Konzentration von 3405 mg Eisen/100 g Lebertrockengewebe, was eine Erhöhung des Mittelwertes morphologisch unauffälliger Lebern (125 mg Eisen/100 g Trockengewebe) um fast das 30-fache entspricht. Die Phänokopie einer echten, idiopathischen Hämochromatose durch eine erworbene Eisenspeicherung ist mehrfach beobachtet worden (PLIESS und REMY, 1961). Diese Auffassung führte dazu, dieses Krankheitsbild in das Hämochromatose-Syndrom einzuordnen (HOREJSCHI et al., 1977).

#### A. 4.: Idiopathische Hämochromatose.

Kasuistik: Bei einem 54 Jahre alt gewordenen Mann ist seit zwei Jahren eine Leberzirrhose und ein Diabetes mellitus bekannt, verstirbt im akuten Leberzerfallskomma. Autopsisch (SN 479/74) wird eine fortgeschrittene Pigmentzirrhose mit portaler Hypertension und einem frischen dystrophischen Schub der Zirrhose gesichert. Die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose wird durch die exzessive Eisenspeicherung in den Speicheldrüsen, in inkretorischen Drüsen und in der Herzmuskulatur gestützt. Die quantitative Eisenanalyse

ergibt einen Wert von 2410 mg Eisen/100 g Trockengewicht, was dem 20-fachen Wert morphologisch unauffälliger Lebern entspricht.

Die Schwierigkeit der Beurteilung von Mineraluntersuchungen wird durch die Familienuntersuchung des verstorbenen Patienten klar: Eine 25-jährige Tochter hatte mit 1223 mg Eisen/100 g Trockengewicht einen etwa 10-fach erhöhten Wert in der Leber, ohne daß histologisch ein Umbau in der Leber zu erkennen wäre. Der mineralanalytische Befund spricht für eine therapienotwendige, asymptomatische Hämochromatose. Bei dem erst 17-jährigen Sohn des Verstorbenen zeigte sich histologisch eine nur geringfügige Epithelsiderose, mineralanalytisch bereits eine Eisenkonzentration von 314 mg/100 g Trockengewebe. Dieser Wert liegt eindeutig im oberen Normbereich, er zwingt zur regelmäßigen Kontrolle des Patienten.

Die quantitative Mineralanalyse von Lebergewebe, insbesondere am Leberpunktatmaterial wie bei den beiden Kindern des verstorbenen Patienten mit idiopathischer Hämochromatose, macht die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten der Eisenspeicherung deutlich, sie zeigt darüber hinaus, daß die Eisenspeicherung nur Symptom eines polyätiologischen Syndroms sein kann (HOREJSCHI et al. 1977).

## B. Kupfer

### B.1.: Kupfergehalt nicht zirrhotischer Lebern

Analysen von Gewebeproben aus 141 nicht zirrhotisch umgebauten Lebern ergaben für die Kupferkonzentration eine Verteilungsbreite von 0,5 bis 15 mg Kupfer/100 g Trockengewicht (Abb. 2 b). 90 % aller Werte liegen unter 5 mg Kupfer/100 g Trockensubstanz. Um ätiologische Faktoren zu studieren, wurden bestimmte Grundleiden, Tumorleiden und der Diabetes mellitus gesondert untersucht. Hierbei hatten SANDBERG et al. (1942) und PEDRERO und KOZELKA (1951) Besonderheiten feststellen können. Der Mittelwert liegt bei den Patienten mit Tumoranamnese bei 2,5 mg Kupfer/ 100 g Trockengewicht, also im oberen Bereich der Normverteilung. Ausreißerwerte wurden nicht beobachtet.

Lebern von Diabetikern haben im Mittel einen Kupfergehalt von 2,0 mg / 100 g Trockengewicht. Auffällig ist hier, daß der niedrigste Wert mit 0,56 mg Kupfer/ 100 g Trockengewicht beobachtet wurde. Das Verteilungsmuster der Kupferwerte läßt die Aussage zu, daß sich keine Verschiebungen zu niedrigeren Werten andeuten.

Die Lebern, bei denen postmortal eine Kupferkonzentration über 5 mg/100 g Trockengewicht gemessen wurde und nicht zirrhotisch umgebaut sind, zeigen relativ häufig eine Pankreatitis und einen Ikterus als Grundleiden (Tab. 6). Übereinstimmende Werte für die Kupferkonzentration in nicht zirrhotisch veränderten Lebern werden von zahlreichen früheren Autoren angegeben (GERLACH 1935, BRENNER, 1953, BUTT et al. 1958,

MORELL et al. 1967, BRANDT 1972). VALLEE et al. (1959) konnten bei einem Mittelwert von 2,2 mg Kupfer/100 g Lebertrockengewicht die vergleichsweise geringste Varianz von 0,5 mg Kupfer errechnen.

Erhöhte Leberkupferwerte über 5 mg/100 g Trockengewebe findet man relativ häufig bei chronischen Pankreatitiden und Verschlußikterus (Tab. 6). Die Erhöhung der Leberkupferwerte könnte sowohl durch eine Verringerung der biliären Kupferexkretion verständlich werden als auch durch eine verstärkte, unausgewogene Aufnahme bei qualitativ gestörter Assimilation. Eine Vermehrung der Leberkupferwerte durch alimentäre Belastung scheidet insofern aus, als die Böden im Fränkischen Jura, dem Wohngebiet unserer Patienten, sehr kupferarm sind.

Im Gegensatz zu SANDBERG et al. (1942), die bei metastasierenden Malignomen einen Anstieg der Kupferkonzentration in der Leber feststellten, wurde bei 28 Tumorpatienten in unserem Kollektiv keine Erhöhung der Kupferkonzentrationen im Lebergewebe gefunden. Auch die Ergebnisse von PEDRERO und KOZELKA (1951) bestätigen sich nicht. Diese Autoren fanden bei verschiedenen Tumoren und bei Diabetes mellitus erniedrigte Kupferwerte in der Leber.

B. 2.: Kupfergehalt zirrhotisch umgebauter Lebern.

80 % der ermittelten Analysenwerte lagen zwischen

1 und 15 mg-Kupfer/100 g Trockengewebe und damit im Verteilungsbereich des Vergleichskollektivs. Die Häufigkeitsgipfel verlaufen weitgehend kongruent. (Abb. 3 b).

Die weitgehende Übereinstimmung der Kollektive zirrhotisch umgebauter Lebern und Lebern ohne Zirrhose im Bereich bis 15 mg Kupfer/100 g Trockengewebe (Abb. 3 b) macht es möglich, eine Unterscheidung zwischen einer unspezifischen Kupferanreicherung des Lebergewebes und dem pathogmonomischen Speicherzustand des Morbus Wilson zu treffen. Ursache der Kupferanreicherung in der zirrhotisch umgebauten Leber ist vermutlich - ebenso wie bei den nicht zirrhotisch umgebauten Lebern - die mangelhafte Kupferexkretion mit der Galle.

### B. 3.: Leberzirrhose mit exzessiver Kupferspeicherung.

Kasuistik: Bei dem 46 Jahre alt gewordenen Mann war seit vier Jahren ein Morbus Basedow bekannt, der dreimal einer Radiojod-Therapie zugeführt wurde. Ein chronischer Alkohol-Abusus ist anamnestisch belegt. Laparoskopisch fand sich eine kleinknotige, atrophische Leberzirrhose.

Die Sektion (SN 378/72) ergab eine dekompenzierte, atrophische Leberzirrhose. Der histologische Befund der Schilddrüse stützt die Diagnose eines Morbus Basedow. Terminal traten klinisch Elektrolytstörungen auf, die

Hyperkardiämie ist als eigentliche Todesursache im Linksherzversagen zu sehen.

Auffällig ist eine stark vermehrte Kupferspeicherung in der atrophischen Leber von 127,5 mg Kupfer im Lebertrockengewebe.

LEVI et al. (1967) fordern eine Kupferkonzentration in der Leber von über 20 bis 30 mg, um die Diagnose Kupferspeicherkrankheit stellen zu können. STRICKLAND et al. (1970) setzen die Grenze ebenfalls bei 25 mg Kupfer/100 g Trockengewicht an, schränken jedoch ein, daß auch Leberzirrhosen anderer Genese, sowie eine langdauernde Abflußbehinderung der Kupferausscheidenden Galle (SMALLWOOD et al. 1968) die Ursache für einen über diesen Wert erhöhten Kupfergehalt sein können. Im Falle des Patienten hat möglicherweise der Morbus Basedow mit begleitender Hypercuprämie die massive Kupferspeicherung mitverursacht. Der Wert liegt im Wilson-typischen Bereich, jedoch fehlen alle klinischen Zeichen eines Morbus Wilson. Ähnliche Fälle mit massiver Kupferspeicherung in der Leber ohne Nachweis eines Morbus Wilson haben BARTOK et al. (1971) und BENSON (1973) beschrieben.

B. 4. : Kupferspeicherkrankheit, WILSON-WESTPHAL-von STRÜMPPELL-Syndrom.

Kasuistik: 22-jähriger Patient wird mit typischen neurologischen Zeichen wie abgehackter Sprache u.a. zur klinischen Untersuchung eingewiesen. Im Spaltlampenbild findet man einen massiven Kaiser-Fleischer'schen Kornealring. Ceruloplasmin 13,4 mg % im Serum, Kupfer im Serum, 54,3 mg %. Massiver Kupferanstieg im 24 Stunden-Urin auf 1564 mg in 24 Stunden. Die Kupferkonzentration im intravital entnommenen Punktatmaterial (E 16.279/76) ergibt eine Kupferkonzentration von 48,7 mg Kupfer/100 g Trockengewicht. Das entspricht einem 20-fach erhöhten Leberkupferwert. Hier weist der eindeutig massiv erhöhte Leberkupferwert im Zusammenhang mit niedrigem Serum-Kupfergehalt, erniedrigtem Ceruloplasmin, den klinischen Befunden des Kaiser-Fleischer'schen Kornealringes und der neurologischen Symptomatik eindeutig auf eine klassische Verlaufsvariante eines Morbus Wilson.

#### C. Zink

##### C.1.: Zinkgehalt nicht zirrhotisch umgebauter Lebern.

Die Analysenwerte von 91 nicht zirrhotischen Lebern lagen zu 90 % zwischen 10 und 55 mg Zink/100 g Lebertrockengewicht (Abb. 3 c). Der Mittelwert aller Meßwerte beträgt 28,3 mg Zink / 100 g Trockengewicht.

Von 28 Fällen mit Tumoranamnese liegen 26 innerhalb der 90 % -Verteilung. Auffällig häufig findet man einen relativ niedrigen Zinkgehalt, was die potentielle Entspeicherung der Zinkdepots der Leber bei Tumorerleiden andeutet. Eine Beziehung zur Tumorart und der Lokalisation des Primär-Tumors zum Typ der Metastasierung läßt sich nicht herstellen. Der in unserem Kollektiv errechnete Mittelwert stimmt mit den Untersuchungen von VALLEE et al. überein. NUSBAUM et al.(1958) erhielt bei 500 untersuchten Gewebeproben einen etwas niedrigeren Wert von 22,7 mg Zink/100 g Trockengewicht.

#### C. 2.: Zinkgehalt in zirrhotisch umgebauten Lebern.

Die Zinkkonzentration in Leberzirrhosen weist eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren Werten auf, sie verläßt aber nicht den Verteilungsbereich des Vergleichskollektivs (Abb. 3 c). Die durchschnittliche Konzentration liegt bei 19,1 mg Zink / 100 g Lebertrockengewicht.

Diese Werte beweisen eine Tendenz zur Zinkentspeicherung in der zirrhotisch umgebauten Leber. Die erniedrigte Zinkkonzentration wird von einigen Autoren zwingend einer alkoholischen Schädigung zugeordnet. VALLEE et al. (1957) untersuchten 5 Autopsiefälle mit gesicherter alkoholischer Leberzirrhose und ermittelten einen Durchschnittswert von 10 mg Zink/100 g Trockengewebe. Als Ursache für das Zinkdefizit schlossen die Verfasser dabei einen primären Zinkmangel aus und verwiesen wie FREDERIKS et al. (1960) auf die Rolle des Zinks

im Alkoholstoffwechsel. Auf Tierversuche gestützt interpretieren sie das Zinkdefizit nicht allein als Folge der nachweisbar gesteigerten renalen Ausscheidung, sondern vor allem als Effekt einer erhöhten Aktivität der zinkabhängigen Alkoholdehydrogenase im Lebergewebe von Alkoholikern. Der damit verbundene Konzentrationsverlust sei kennzeichnend genug, um als differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung der alkoholinduzierten Leberzirrhose gegenüber anderen Formen der Zirrhose Anwendung zu finden. Aus dem vorliegenden Kollektiv wurden die 10 Fälle mit den höchsten und niedrigsten Zinkkonzentrationen bei Leberzirrhose gegenübergestellt. In der Gruppe mit erniedrigter Leberzinkkonzentration (Zinkgehalt  $< 10$  mg/ 100 g Trockengewebe) konnte in 4 Fällen eine erhebliche und langdauernde Alkoholbelastung durch Fremdanamnese gesichert werden. In diesem Kollektiv finden sich allerdings auch zwei Fälle mit sicherer posthepatitischer Leberzirrhose ohne zusätzliche Alkoholbelastung! Beide Fälle sind durch Vorgeschichte, Verlauf und morphologischen Befund abgesichert und nur insofern auffällig, als sich ein ausgeprägter dystropher Schub mit breitflächigen Leberzellnekrosen nachweisen läßt.

Zum Kollektiv der 10 Leberzirrhosen mit erhöhter Zinkkonzentration (über 25 mg Zink/100 g Trockengewicht) gehören zwei Fälle, bei denen erheblicher Alkoholabusus vermutet werden muß. Bei einem 33 Jahre alten Mann und einer 25 Jahre alt gewordenen Frau - letztere hatte einen angeblichen Mindestkonsum von einer Flasche Schnaps pro Tag - sprechen alle Befunde für die alkoholische Genese

der Leberzirrhose. Auch in dieser Gruppe konnte zweimal eine posthepatitische Zirrhose ohne zusätzliche Alkoholbelastung nachgewiesen werden.

Da sowohl eindeutig posthepatitische als auch eindeutig alkoholische Leberzirrhosen sowohl erniedrigte als auch erhöhte Zinkkonzentrationen enthalten können, ist die Zinkanalyse kein differentialdiagnostisches Kriterium zur Unterscheidung der beiden Zirrhoseformen.

#### Schlußfolgerung:

Die Mineralanalyse im Lebergewebe erfaßt die Konzentration von Spuren- und Mengenelementen (BARSIN 1963) zu einem zufälligen Zeitpunkt. Daher ergeben sich hohe Varianzen, die aus der unterschiedlichen Aufnahme und Ausscheidung innerhalb der Gesamtbilanz, aber auch einer unterschiedlichen Speicherfähigkeit des Organes resultieren.

Die Bestimmung der Gesamtgewebsminerale erlaubt keine Aussage über die Funktion des untersuchten Parenchyms. Solche Aussagen sind nur mit biochemischen Methoden am lebenden Gewebe möglich. Erniedrigte und erhöhte Lebermineralwerte beweisen lediglich Veränderungen der Speicherfunktion der Leber, die mit Einschränkung ohne intravitale, funktionell faßbare Änderungen bestehen können. Grundleiden haben wenig Einfluß auf die Mineralkonzentration in der Leber. Bei Tumorerkrankungen

zeigt sich eine Tendenz zur Zinkentspeicherung des Leberdepots. Eine therapienotwendige Substitution kann aber nur aus einem individuellen Befund, der den Zinkmangel beweist, abgeleitet werden.

Die Mineralspeicherkkrankheiten können phänotypisiert werden, so daß diese Diagnose mit mineralanalytischen und morphologischen Methoden allein oft nicht diagnostiziert werden können. Dies gilt im besonderen für die erstrebenswerte Frühdiagnose präsymptomatischer Erkrankungen, da hier durch rechtzeitige Therapie drohende Organschäden abgewendet werden können.

| SN      | GESCHL | ALTER | Fe     | Cu   | Zn    | Diagnose                 |
|---------|--------|-------|--------|------|-------|--------------------------|
| 576/74  | ♂      | 74    | 136,94 | 1,34 | 17,26 | Prostata-Carcinom        |
| 328/74  | ♀      | 75    | 86,85  | 2,18 | 47,56 | Schilddrüsen-Carcinom    |
| 417/74  | ♀      | 45    | 53,35  | 1,27 | 52,80 | Sigma-Carcinom           |
| 473/74  | ♀      | 76    | 254,04 | 1,13 | 21,97 | Mamma-Carcinom           |
| 266/74  | ♂      | 74    | 137,08 | 3,21 | 10,02 | Oesophagus-Carcinom      |
| 599/74  | ♂      | 87    | 147,20 | 1,8  | 12,50 | Sigma-Carcinom           |
| 486/74  | ♂      | 51    | 162,95 | 1,61 | 32,80 | Lungen-Carcinom          |
| 266/74  | ♂      | 57    | 137,26 | 3,64 | 10,98 | Oesophagus-Carcinom      |
| 214/73  | ♂      | 35    | -      | 4,46 | 62,23 | Malign. Angioendothelium |
| 230/73  | ♀      | 57    | -      | 1,95 | 55,08 | Lungen-Carcinom          |
| 432/73  | ♀      | 52    | -      | 1,56 | 50,25 | Ovarial-Carcinom         |
| 203/73  | ♀      | 64    | 140,06 | 3,41 | 49,74 | Colon-Carcinom           |
| 121/73  | ♂      | 23    | -      | 2,85 | 49,29 | Bronchial-Carcinom       |
| 105/73  | ♀      | 48 n  | -      | 1,85 | 20,85 | Cervix-Carcinom          |
| 86/73   | ♂      | 65    | 91,32  | 3,12 | 42,04 | Magen-Carcinom           |
| 78 /73  | ♀      | 79    | 293,08 | 1,94 | 24,93 | Colon-Carcinom           |
| 67 /73  | ♂      | 67    | 235,37 | 2,19 | 39,66 | Magen-Carcinom           |
| 57 /73  | ♂      | 75    | 172,88 | 2,14 | 42,99 | Magen-Darm-Carcinom      |
| 47 /73  | ♂      | 75    | 202,77 | 3,61 | 31,30 | Nierenbecken-Carcinom    |
| 45 /73  | ♂      | 67    | 92,88  | 1,02 | 9,17  | Malign. Lymphom          |
| 65 /73  | ♂      | 55    | 76,02  | 2,13 | 30,89 | Glioblastom              |
| 36 /73  | ♂      | 54    | 277,54 | 2,21 | 27,76 | Papillen-Carcinom        |
| 27 /73  | ♀      | 59    | 232,55 | 2,45 | 37,29 | Oesophagus-Carcinom      |
| 228 /73 | ♀      | 54    | 74,04  | 4,87 | 7,40  | Ovarial-Carcinom         |
| 12 /73  | ♀      | 49    | 266,90 | 2,58 | 42,75 | Cervix-Carcinom          |
| 751/73  | ♀      | 74    | 211,30 | 1,61 | 17,10 | Choledochus-Carcinom     |
| 726/72  | ♀      | 59    | -      | 2,84 | 25,39 | Mamma-Carcinom           |
| 674/74  | ♂      | 76    | -      | 6,23 | 42,28 | Magen-Carcinom           |

Tab. 4: Eisen-, Kupfer- und Zinkgehalt in der Leber

bei Erkrankungen (Tumor) mg Element/100 g Trockengewicht.

|        |   |    |       |      |        |                                              |
|--------|---|----|-------|------|--------|----------------------------------------------|
| 482/74 | ♂ | 70 | 27,04 | 1,91 | 26,43  | + Hypertonie, Arteriosklerose                |
| 375/72 | ♂ | 38 | 22,42 | 3,29 | -      | + Koma                                       |
| 38 /73 | ♀ | 49 | 19,01 | 1,72 | 165,57 | + Vorhofseptumdefekt<br>Rechtsherzhypertonie |
| 49 /73 | ♂ | 72 | 36,78 | 3,79 | 205,79 | + Arteriosklerose,<br>Bronchopneumonie       |
| 92 /73 | ♀ | 76 | 35,56 | 2,77 | 111,13 | + Pyelonephritis,<br>Lungenembolie           |
| 119/73 | ♀ | 59 | 18,08 | 3,11 | -      | + Coronarsklerose,<br>Hypertonie             |
| 224/73 | ♀ | 70 | 38,24 | 2,02 | -      | + Arteriosklerose                            |
| 390/73 | ♀ | 55 | 39,13 | 1,10 | -      | + Pemphigus vulgaris                         |
| 407/73 | ♀ | 74 | 52,95 | 2,69 | -      | + Hypertonus, Arteriosklerose                |
| 228/73 | ♂ | 40 | 15,06 | 1,23 | -      | + Chron. Pankreatitis                        |
| 220/73 | ♀ | 39 | 12,14 | 1,1  | 54,44  | + Hyperlipidämie,<br>Pankreatitis            |
| 485/74 | ♂ | 84 | 15,77 | 1,44 | 84,41  | + Adipositas<br>Lungenembolie                |
| 455/74 | ♂ | 38 | 8,50  | 0,66 | 55,29  | + Chron. Pankreatitis                        |
| 480/74 | ♀ | 54 | 23,74 | 1,68 | 80,27  | + Myocardinfarkt,<br>Cerebromalazie          |
| 488/74 | ♂ | 71 | 19,07 | 1,47 | 96,77  | + Hypertonie,<br>Coronarsklerose             |
| 475/74 | ♂ | 71 | 19,34 | 1,67 | 334,44 | + Arteriosklerose,<br>Bronchopneumonie       |

Tab. 5: Eisen-Kupfer und Zink in der Leber bei  
Diabetes mellitus (mg Element pro 100 g Trockengewicht).

| SN     | GESCHL | ALTER | Cu    |                                                   |
|--------|--------|-------|-------|---------------------------------------------------|
| 95/73  | ♀      | 34    | 5,11  | Colitis ulcerosa, Lungenembolie                   |
| 227/73 | ♀      | 51    | 5,15  | Cholecystolithiosis, Cholangitis, Ikterus         |
| 724/72 | ♀      | 53    | 5,22  | Hydronephrose, Kalknephrose                       |
| 85/73  | ♀      | 46    | 5,77  | Stauungsikterus, Parenchymikterus                 |
| 650/72 | ♂      | 44    | 6,03  | Pankreatitis, Ikterus, gastro-intestinale Blutung |
| 674/72 | ♀      | 76    | 6,23  | Magen-Karzinom                                    |
| 38/74  | ♂      | 35    | 8,53  | Fettleber, Myocardie, Hirnschaden                 |
| 738/72 | ♀      | 54    | 9,00  | Aorten und Mitralinsuffizienz                     |
| 222/73 | ♂      | 99    | 9,94  | Chronische Pankreatitis                           |
| 22/73  | ♂      | 51    | 11,76 | Chronische Pankreatitis, Bronchopneumonie         |
| 629/72 | ♀      | 52    | 11,99 | Chronisch aggressive Hepatitis                    |
| 586/72 | ♂      | 44    | 14,27 | Glomerulonephritis, Schrumpfnieren                |

Tab. 6: Leber ohne Parenchymbau mit erhöhtem Kupfergehalt (über 5 mg Kupfer pro 100 g Trockengewebe).

## ZUSAMMENFASSUNG:

Bei postmortalen Mineralanalysen von Gehirn, Skelett- und Herzmuskulatur sowie Leber wurden bei den Eisen-, Kupfer- und Zinkkonzentrationen die höchsten Varianzen in der Leber gemessen. Eine Korrelation der Mineralkonzentrationen in der Leber und den anderen untersuchten Organen konnte nicht ermittelt werden.

Der Eisengehalt morphologisch intakter Lebern liegt zwischen 30 und 300 mg Eisen/100 g Trockengewicht (mg Fe/100 g TR). Bei Lebercirrhosen liegt der Eisengehalt im Mittel bei 62 mg/100 g TR mit einer Verschiebung der Verteilung zu niederen Werten. Iatrogene Eisenspeicherung kann Maximalwerte erreichen (3 405 mg Fe/100 TR) und die Hämochromatose mit granulärem Parenchyumbau phänotypisieren. Bei der manifesten Hämochromatose werden Eisenkonzentrationen von 2 400 mg Fe/100 g TR gemessen. Bei einer Familienuntersuchung machte der hochnormale Wert von 314 mg Fe/100 TR bei einem 17-jährigen Jungen und der 10-fach erhöhte Wert von 1220 mg/100 g TR bei einer 25-jährigen Frau präsymptomatische Stadien wahrscheinlich.

Kupfer findet man in 90 % nicht cirrhotischer Lebern in einer Konzentration zwischen 0,5 und 15 mg/100 g TR, wobei die hohen Werte bei Ikterus und Pankreatitis gehäuft beobachtet werden, was als Folge behinderter biliärer Kupferexkretion gedeutet wird. Bei der Lebercirrhose ergeben Einzelfälle relativ hohe Konzentrationen.

nen, die die Abgrenzung zum Morbus Wilson unmöglich machen.

Der Zinkgehalt nicht cirrhotischer Lebern beträgt im Mittel 28,3 mg Zink/100 g TR, bei der Lebercirrhose 19,1 mg Zink/100 g TR. Die Zinkkonzentration in der Leber stellt aber kein differentialdiagnostisches Kriterium der alkoholischen und posthepatitischen Cirrhose dar.

Die hohe Varianz der Mineralwerte der Leber ist nicht an Grundleiden gebunden und scheint ein individualpathologisches Phänomen darzustellen.

## LITERATUR

- BARTÓK, I., L.SZABÓ, E. HORVÁTH und J. ORMOS:  
 Juvenile Zirrhose mit hochgradiger Kupferspeicherung in der Leber. Klinische, pathohistologische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Acta Hepato-Gastroenterologica 18, 119-128 (1971).
- BENSON, G.D.:  
 Chronic active liver disease with excessive copper storage. Gastroenterology, Baltimore, 64, 153. (1973).
- BERSIN, Th.:  
 Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Frankfurt 1963, Akadem. Verlagsgesellschaft.
- BRANDT, G.:  
 Zur Diagnose der abdominellen Form des Morbus Wilson. Dtsch. med. Wschr. 97, 2006-2009 (1972).
- BRENNER, W.:  
 Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie unter besonderer Berücksichtigung des wachsenden Organismus. Ergebn. Inn. Med. Nr. F. 4 (1953), 954-974
- BUTT, E.M., R.E. NUSBAUM, T.C. GILMOUR und S.L. DIDIO:  
 Trace metal patterns in disease states. II. Copper storage diseases, with consideration of juvenile cirrhosis, Wilson's disease, and hepatic copper of the newborn. Amer. J. clin. Path. 30, 479-497 (1958).
- DOKUMENTA GEIGY:  
 Wissenschaftliche Tabellen 7. Ausgabe Stuttgart 1975
- FREDERICKS, R.E., K. TANAKA, W.N. VALENTINE:  
 Zinc in Human blood cells normal values and abnormalities associated with liver disease. The Journal of Clinical investigation. V. 39 1651-1655 1960

- GERLACH, W.: Über den Kupfergehalt menschlicher Organe in besonderen Fällen. Virchows Arch.Path.Anatom. 295, 394-398 (1935).
- GRADE, N.D. und L.W. POWELL: Iron storage disorders of the liver. Gastroenterology 64: 1257-1283 1974
- HARTWICH, G., E. KRÖNERT und J.-F. RIEMANN: Kongenitale Dyserythropoetische Anämie (im Druck)
- HOREJSCHI et.al. : Das hämochromatose Syndrom. Der Internist (im Druck) 1977
- LEVI, A.J., Sh.SHERLOCK, P.J. SCHEUER und J.N.CUMINGS: Presymptomatic Wilson's disease. Lancet II, London 575-579 (1967).
- LUNDEGARD, H.G. und H. BERGSTRAND: Spectral-analytic investigations into the liver. Nova actae regiae societatis scientiarum upsaliensis Series 4 V.12 No. 3 1940
- MacDONALD, R.A. und G.K. MLLORY: Hemochromatosis and hemosiderosis; autopsy study of 211 autopsied cases A.M.A. Arch. Int.Med. 105, 686-700 (1960).
- MORELL, A.G., J. WINDSOR, I. STERNLIEB und H. SCHEINBERG: Spectrophotometric determination of microgram quantities of copper in biological material. In: Laboratory diagnosis of liver diseases. Edt. by. F.W. Sunderman and F.W. Sunderman jr., St.Louis 1967.
- MURRAY J. und N. STEIN: The case for increased iron absorption in liver disease MEDICINE 45: 507-512 1966
- NUSBAUM, R.E., G.V.ALEXANDER, E.M. BUTT, T.C. GILMOUR, S.C. DIDIO: Some spectrographic studies of -trace. Element storage in human tissues. Soil SCIENCE 85: 85-99 1958

PEDRERO, E., jr., und F.L.  
KOZELKA:

Effect of various pathological conditions of copper content of human tissues. Arch.Path. Chicago, 52, 447-454 (1951).

PLIESS, G. und D. REMY:

Beitrag zur Pathologie der Bluttransfusion: Drei Fälle von Transfusions siderose. Festschrift Dr. Hommel's Chemische Werke und Handelsgesellschaft, Mühlheim/Baden 1961, p. 147-185.

SANDBERG, M., H. GROSS und  
O.M. HOLLY:

Changes in retention of copper and iron in liver and spleen in chronic diseases accompanied by secondary anemia. Arch.Path.Chicago, 33, 834-844 (1942).

SMALLWOOD, R.A.; H.A. WILLIAMS,  
V.M. ROSENOR, S. SHERLOCK:

Liver copper levels in liver disease. Studies using neutron activation analysis. Lancet, 2: 1310 1968

STRICKLAND, G.T:

Wilson's disease  
Medicine 54 (2): 113-37 1975

VALLEE, B.L., W.E.C. WACKER  
und A.F. BARTHOLOMAY:

Zinc metabolism in hepatic dysfunction. II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. N. England J. Med. 257, 1055-1065 (1957)

VALLEE, B.L., W.E.C. WACKER,  
A.F. BARTHOLOMAY, F.L. HOCH:

Zinc metabolism in hepatic dysfunction.  
Annals of internal Medicine  
50: 1077 - 1089 1959

VOLINI, F., J. de la HUGERA  
und G. KENT:

Trace metal studies in liver disease using anatomic absorption spectrometry, p. 199. In: Laboratory diagnosis of liver diseases. Edt. by F.W. Sunderman and F.W. Sunderman, jr., St. Louis: Warren 1968.

WIDDOWSON, E.M. and J.W.T.  
DICKERSON:

Chemical composition  
of the body.  
In: Mineral metabolism. Edt. by  
C.L. Comar and F. Bronner.  
Vol II. the elements.  
Part A. New York and London  
Academic Press 1964.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 13.3.1946 als erster von zwei Söhnen des Dipl.-Landwirts Friedrich Spitzer von Lilin und seiner Ehefrau Ingeborg in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Willstätter - Gymnasiums in Nürnberg legte ich im Jahre 1967 die Reifeprüfung ab.

Anschließend leistete ich 18 Monate Grundwehrdienst in einer Luftwaffensanitätsstaffel.

Im Sommersemester 1969 nahm ich an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen das Studium der Zahnheilkunde auf und legte im Juli 1974 das Staatsexamen ab.

Seither bin ich als Assistent in freier Praxis tätig.





**Copy-Center 2000**

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30  
Tel. 09131-26197